

Thesis

GIESSEN

1966

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktoren: Prof. Kühn, Prof. Lasch, Prof. von Uexküll)
(Abteilung: Professor von Uexküll)

Der intravenöse Galaktosetoleranztest bei Leberkranken und Lebergesunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Rolf Böhmer
aus Witten/Ruhr

Gießen 1966

LAMC MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153519_0037

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktoren: Prof. Kühn, Prof. Lasch, Prof. von Uexküll)
(Abteilung: Professor von Uexküll)

Der intravenöse Galaktosetoleranztest bei Leberkranken und Lebergesunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Rolf Böhmer
aus Witten/Ruhr

Gießen 1966

Dekan: Professor Dr. H.-D. Cremer

Referent: Professor Dr. von Uexküll

Correferent: Professor Dr. Kühn

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 2. 1967

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Problemstellung	5
II. Stoffwechsel der Galaktose	5
III. Geschichtliches zum Galaktosetoleranztest	8
IV. Methodik	
1. Belastung mit unmarkierter Galaktose	11
2. Belastung mit radioaktiver C ¹⁴ -Galaktose	19
V. Ergebnisse	
1. Belastung mit unmarkierter Galaktose	22
2. Belastung mit radioaktiver C ¹⁴ -Galaktose	33
VI. Diskussion	
1. Belastung mit unmarkierter Galaktose	35
2. Belastung mit radioaktiver C ¹⁴ -Galaktose	49
VII. Zusammenfassung	53
Literaturnachweis	55

I. Problemstellung

Bei oraler Galaktosebelastung hängt die Resorptionsrate und damit der periphere Blutspiegel weitgehend vom Zustand der Darmschleimhaut ab (1). Störungen in der Darmresorption können daher bei Leberschäden falsch negative Ergebnisse nach oraler Belastung hervorrufen. Dieser Unsicherheitsfaktor kann bei intravenöser Zufuhr ausgeschaltet werden.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, die Kinetik des Galaktosestoffwechsels bei Leberkranken und Lebergesunden nach einmaliger intravenöser Injektion zu untersuchen. Aus dem Verlauf der Blutgalaktosekurven sollen dann eventuelle Unterschiede der Eliminationskonstanten, des Verteilungsvolumens und der totalen Clearance bei Gesunden und Leberkranken errechnet werden.

II. Stoffwechsel der Galaktose

Exogen zugeführte Galaktose wird nach den heutigen Kenntnissen hauptsächlich in der Leber mit Hilfe eines spezifischen Fermentsystems zu Glukose umgebaut (2). Diese zentrale Stellung der Leber im Gesamtumsatz der Galaktose ist von BOLLMANN, MANN und POWER (3) am Hund nachgewiesen worden. Nach Hepatektomie fällt nämlich die Utilisation bei intravenöser Galaktoseapplikation um 30 - 55 %. Die Leber ist folglich in der Lage, etwa die gleiche Menge Galaktose umzusetzen wie die extrahepatischen Organe zusammen. Das bedeutet, daß der Umsatz in den

übrigen Körperorganen, auf deren Gewicht bezogen, wesentlich geringer ist als in der Leber. An der eviscerierten und nephrektomierten Ratte findet sich für die Oxydation der Galaktose ein Wert von 12 mg/kg/Std (4), während er in der Leber 204 mg/kg/Std beträgt (5). Für den Menschen hat WALDSTEIN (6) durch Galaktosebestimmungen im Lebervenenblut nachgewiesen, daß die Galaktose außer in der Leber ebenfalls in anderen Organen abgebaut wird. In vitro ist eine Galaktoseutilisation nachgewiesen worden für Hirn (7), Haut (8), Dünndarm (9), Herz (10), Skelettmuskulatur (11), Brustdrüse (12), Uterus (13), Placenta (13), Niere (13), Erythrozyten (14), Leucozyten (15), (16) und Spermatozoen (17).

Der Umbau der Galaktose in Glukose erfolgt über den sogenannten LELOIR-Weg. LELOIR und seine Arbeitsgruppe haben sämtliche am Galaktoseabbau beteiligten Fermentreaktionen geklärt (18), nachdem KOSTERLITZ bereits ein Zwischenprodukt dieses Prozesses, das Galaktose-1-phosphat, entdeckt hatte (19). Abbildung 1 zeigt die einzelnen Schritte im Abbau der Galaktose.

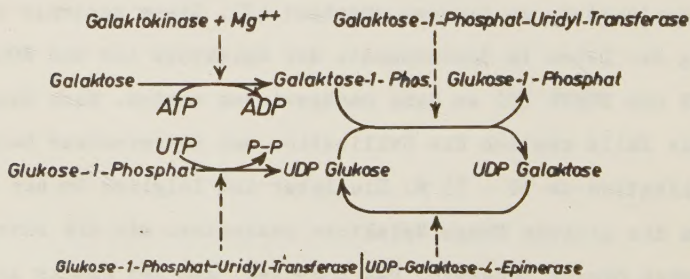


Abbildung 1 :

Schema des Galaktoseabbaues

Zunächst wird die Galaktose an C_1 phosphoryliert, wobei ATP zu ADP abgebaut wird. Diese Reaktion wird von dem Ferment Galaktokinase unter Anwesenheit von Mg^{++} katalysiert. Das entstandene Galaktose-1-phosphat reagiert mit Uridindiphosphatglukose bei Anwesenheit von Galaktose-1-phosphat-Uridyltransferase zu Glukose-1-phosphat und Uridindiphosphatgalaktose. Dieser Vorgang ist reversibel, scheint jedoch im Organismus in umgekehrter als der angegebenen Richtung keine Rolle zu spielen. Die Uridindiphosphat-Galaktose-4-Epimerase katalysiert die Wendung der Hydroxylgruppe an C_4 , so daß Uridindiphosphat-Glukose entsteht. Die OH-Gruppe an C_4 steht nun in Transstellung zu derjenigen an C_3 . Die entstandene Uridindiphosphatglukose wird erneut in den Kreislauf des Galaktoseabbaues eingeschleust. Außerdem wird Uridindiphosphatglukose mit Hilfe der Glukose-1-phosphat-Uridyltransferase aus Uridintriphosphat und Glukose-1-phosphat unter Abspaltung von Pyrophosphat synthetisiert.

Für Galaktose ist zwar bisher keine Nierenschwelle nachgewiesen worden - es finden sich nämlich auch bei niedrigem Blutspiegel noch meßbare Mengen im Harn (20), und nach STENSTAM (21) und WALDSTEIN (6) ist die Ausscheidung im Urin dem Blutspiegel proportional -, trotzdem hat man durch den Nachweis eines aktiven Transportes an der Kaninchenniere Anhaltspunkte für eine Rückresorption in den Nierentubuli finden können (22). Das Transportsystem ist durch Glukose kompetitiv hemmbar (22). Wahrscheinlich resultiert daraus die fehlende Nie-

renschwelle für Galaktose, da das gemeinsame Transportsystem zum größten Teil von Glukose besetzt ist.

III. Geschichtliches zum Galaktosetoleranztest

Da man bei Leberparenchymschäden unter anderem eine Störung des erwähnten galaktosespezifischen Fermentsystems annahm, war es naheliegend, Galaktosetoleranzteste zur Prüfung der Leberfunktion heranzuziehen.

So beschrieb BAUER (23) 1906 die quantitative Galaktoseausscheidung im Urin nach einer oralen Belastung mit 40 g Galaktose, die mit 300 ml Flüssigkeit verabreicht wurden. BAUER gab als oberen Grenzwert für Lebergesunde eine Gesamtausscheidung von 3 g Galaktose innerhalb 12 Stunden an. Da diese Probe auch bei hochgradigen Cirrhosen in vielen Fällen negativ ausfiel, bestand ihr Wert fast ausschließlich in der Trennung des parenchymatösen vom mechanischen Ikterus.

Die von BAUER angegebene Methode wurde später von LUDWIG (24) modifiziert: 40 g Galaktose wurden statt in 300 in 1000 ml Flüssigkeit oral verabreicht. Des weiteren legte LUDWIG weniger Wert auf die Gesamtausscheidung im Urin als vielmehr auf die Ausscheidungsdauer und die Galaktosekonzentration im Urin. Betrug die Konzentration im Urin, der über 1 1/2 Stunden gesammelt wurde, mehr als 0,35 g %, so war die Probe positiv. War später als 2 Stunden nach der Belastung noch Galaktose im Urin nachweisbar, so galt der Ausfall der Probe ebenfalls als pathologisch.

Die im Harn ausgeschiedene Galaktosemenge konnte jedoch nur indirekt eine Aussage über eine eventuell vorhandene Leberschädigung machen, da sie auch von extrahepatischen Faktoren, z.B. Nierenerkrankungen, abhängig war. Daher bemühte man sich, die Blutgalaktose nach oralen Galaktosegaben zu bestimmen (21). Die Blutzuckerkurven nach Galaktosebelastungen sind zuverlässiger als die Urinzuckerbestimmung nach BAUER (25).

Da die genannten oralen Galaktosetoleranztests durch den unbekannten Faktor der Darmresorption beeinflusst wurden, führte man schon früh Versuche mit intravenösen Belastungen durch. So veröffentlichte POLLACK 1932 Ergebnisse von intravenösen Galaktosegaben bei Gesunden und Leberkranken (26). Er injizierte 8 g Galaktose ohne Berücksichtigung des Körpergewichtes und bestimmte die Gesamtmenge der reduzierenden Substanzen im Blut nach 15 und 30 Minuten. Da jedoch eine Änderung der Gesamtzuckerkonzentration auch durch Verschiebung des Glukosespiegels bedingt sein konnte, war die Aussagekraft der Ergebnisse gering.

JANKELSON und LERNER (27) führten 1933 intravenöse Galaktosebelastungen an Leberkranken und -gesunden mit 25 g Galaktose durch, wiederum unabhängig vom Körpergewicht, und bestimmten den Gehalt des Blutes an reduzierenden Substanzen, nachdem sie mit Hefezellen die fermentativ abbaubaren reduzierenden Substanzen entfernt hatten. Nach 30 Minuten schwankte der so ermittelte Galaktosegehalt im Blut bei gesunden Personen zwischen 8,0 und 51,4 mg %,

bei Leberkranken zwischen 20,8 und 115,7 mg %. Nach 60 Minuten war bei den Gesunden keine Galaktose mehr nachweisbar, während bei Leberkranken die Blutkonzentrationen zwischen 0 und 57,1 mg % betrugen. Da die erste Bestimmung der Blutgalaktose erst 30 Minuten nach der Injektion erfolgte, war über den Verlauf der Konzentrationskurve im Blut während dieser Zeit keine Aussage möglich.

STENSTAM (21) berichtete 1946 unter anderem über intravenöse Galaktosebelastungen an 7 gesunden Versuchspersonen. Er injizierte jeder Person 40 g Galaktose innerhalb 30 Minuten intravenös, bestimmte die maximale Galaktosekonzentration im Blut nach Beendigung der Injektion, die Zeit bis zur völligen Elimination der Galaktose und die Ausscheidung im Urin. Die maximale Konzentration betrug durchschnittlich 122 mg %, die Zeit bis zur völligen Elimination 90 Minuten und die im Urin ausgeschiedene Menge 4,1 g. Vergleichende Versuche bei Leberkranken führte STENSTAM nicht durch.

In der vorliegenden Untersuchung wurden nach intravenöser Injektion definierter Galaktosemengen kinetische Größen ermittelt, und zwar die Eliminationskonstante, das Verteilungsvolumen und die totale Clearance. Da ein endogener Galaktosespiegel nicht besteht (38), gibt es keinen Pool und keinen Transfer. Es sollte durch Vergleich eines Kollektives Leberkranker mit einem Kollektiv Lebergesunder festgestellt werden, ob es möglich ist, einen intravenösen

Galaktosetoleranztest zur Beurteilung der Leberfunktion zu entwickeln.

Bei einer zweiten Untersuchung sollten die mit der chemischen Methode ermittelten Versuchsergebnisse mit Hilfe von radioaktiv markierter C^{14} - Galaktose, die intravenös injiziert wurde, überprüft werden. Außerdem wurde durch Kombination beider Methoden versucht, eine differenziertere Aussage über den Galaktosestoffwechsel zu machen.

IV. Methodik

1. Belastung mit unmarkierter Galaktose.

Die Untersuchungen wurden an einem Kollektiv lebergesunder und einem Kollektiv leberkranker Personen durchgeführt. Jede Gruppe bestand aus vierzehn Personen: Die der Gesunden aus sieben Männern und sieben Frauen, die der Kranken aus neun Männern und fünf Frauen. Zum Vergleich der Ergebnisse wurden je zwei gesunde Männer und Frauen mit C^{14} - markierter radioaktiver Galaktose belastet.

Die Auswahl der Leberkranken erfolgte mit Hilfe folgender Proben (Tabellen 1 und 2) : Weltmann (positiv ab 8. Röhrchen) ; Takata (modifiziert nach MANKE-SOMMER, Grenzwert 80 mg %) ; Thymol (als pathologisch galt ein Wert von über 4 Mc. Lagan-Einheiten) ; SGOT und SGPT (Normbereich von 4 bis 44 WROBLEWSKI-Einheiten) ; Bromthalein (mehr als 6 % Retention nach 45 Minuten galt als pathologisch) ; Elektro-

Nummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Weltmann	*	6	7 1/2	7	6	5	7 1/2	7	*	7	7 1/2	6	6 1/2	*
Takata	*	100	100	100	100	100	100	100	*	100	100	100	100	*
Thymol	1,5	0,2	3,9	3,9	2,7	2,2	1,7	1,5	1,0	1,0	6,5	3,3	1,7	2,2
Bilirubin														
direkt	0,20	0,08	0,17	0,90	0,11	0,19	0,27	0,11	0,28	0,12	0,16	0,11	0,20	0,33
gesamt	0,41	0,31	0,71	1,10	0,22	0,22	0,60	0,40	0,58	0,16	0,22	0,17	0,39	0,61
Ges.-Eiweiß	8,6	7,1	10,6	7,6	7,2	7,3	7,0	6,0	7,5	6,9	7,2	7,0	6,2	7,2
SGOT	9,0	12,8	20,6	15,1	12,9	21,2	21,2	20,2	23,1	9,1	6,8	9,0	11,5	11,2
SGPT	2,2	5,3	19,8	18,9	4,3	10,2	11,0	14,4	11,3	7,0	4,9	4,9	6,1	8,4
Bromthalein	2,0	0	5,1	2,5	1,5	1,3	1,2	2,5	2,5	2,5	1,3	2,5	2,0	2,3
Elektro- phorese														
Albumine	62,3	58,1	51,9	57,2	57,0	43,4	55,6	61,5	50,0	59,0	50,9	60,6	60,0	54,2
α ₁ -Glob.	5,0	5,1	4,2	4,8	4,5	7,8	4,8	2,5	6,5	4,1	5,0	4,1	4,5	4,8
α ₂ -Glob.	7,0	12,0	9,2	7,1	7,4	12,1	8,0	5,6	8,0	8,2	9,1	7,6	6,4	9,8
β -Glob.	10,0	11,0	12,0	11,9	8,9	13,8	8,8	8,0	14,0	9,8	12,4	10,3	9,1	14,0
γ -Glob.	15,7	13,8	22,7	19,0	22,2	22,9	22,8	22,4	21,5	18,9	22,6	17,4	20,0	17,2
Orale Galaktose														
0' - Wert	nicht oral belastet	18	14	16	7	11	15	10	10	16	10,5	8	18,5	nicht oral belastet
90' - Wert		18	18,5	36,5	21	40	17,5	10	2 8	37	20	32,5	19,5	
Diagnose	vollständig gesund	Arteriosklerose beider Unterschenkel	Arterielle Durchblutungs- störung beider Beine	Coronarsklerose	Arterielle Durchblutungs- störung beider Beine	Hypermephros Histol. normales Lebergewebe	vollständig gesund	vollständig gesund	vollständig gesund	tetanische Anfälle	Hypercholesterinämie	vollständig gesund	vollständig gesund	vollständig gesund

Tabelle 1 : Laborbefunde und Diagnosen der lebergesunden Personen

(Anmerkung : Die mit * bezeichneten Funktionsproben konnten wegen Umstellung des Labors nicht mehr durchgeführt werden)

Nummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Weltmann	8	9	8	8	5	8	8	4	9	7 ¹ / ₂	7 ¹ / ₂	7 ¹ / ₂	*	8
Takata	40	50	70	50	100	40	60	100	30	100	40	40	*	80
Thymol	13,9	12,0	5,4	9,5	2,2	8,4	9,1	0,9	20,4	7,0	8,0	3,0	7,6	6,3
Bilirubin														
direkt	0,50	0,78	0,22	0,30	0	0,16	0,33	0,40	3,9	0,22	0,68	0,60	0,42	0,12
gesamt	1,30	3,08	0,67	0,84	0,16	0,22	0,78	1,03	4,5	0,68	0,73	1,0	0,56	0,22
Ges.-Eiweiß	7,2	7,4	7,6	7,3	6,0	7,6	7,9	7,3	6,5	7,0	7,0	7,3	8,2	6,1
SGOT	37,8	735	100	31,8	46,5	18,9	18,1	45,4	113	33,3	59,0	108	69,0	39,1
SGPT	28,4	626	85,2	17,0	33,1	6,4	11,7	56,9	56,7	27,6	50,3	39,3	62,3	38,0
Bromthalein	20,0	25,3	14,0	12,5	17,5	6,0	5,0	4,0	33,5	1,3	10,0	10,0	13,8	2,5
Elektro- phorese														
Albumine	34,2	53,8	46,8	37,0	49,0	50,0	47,6	53,4	49,8	54,6	44,5	42,5	48,0	57,0
α ₁ -Glob.	2,6	1,8	4,5	4,0	5,4	3,1	2,9	3,8	2,6	3,6	3,4	5,0	5,2	3,8
α ₂ -Glob.	7,9	4,4	9,0	8,0	7,6	6,1	4,8	7,6	6,4	7,3	8,0	5,8	10,0	5,4
β -Glob.	14,0	7,9	9,0	12,7	11,9	11,2	11,7	7,6	15,2	12,7	10,3	11,7	10,0	9,2
γ -Glob.	41,3	32,1	30,7	38,3	26,1	29,6	33,0	27,6	26,0	21,8	33,8	35,0	26,8	24,6
Orale Galaktose														
0' - Wert	13	7,5	8,5	11,5	5	6	nicht oral belastet	4	9,5	17	14,5	14,5	3	nicht oral belastet
90' - Wert	175	138	67	92,5	136	88		43,5	112	110	117	36,5	95	
Diagnose	atrophische Lebercirrhose, Ascites	Chron. Hepatitis mit akutem Schub; beginnende Cirrhose	Lebercirrhose (histologisch gesichert)	Lebercirrhose	Metastasenleber	Lebercirrhose + chron. Hepatitis (hist. gesichert)	Lebercirrhose + chron. Hepatitis	Cholangitis	Cholestatische Cirrhose, extrahepat. Verschlüßkterus	Histologisch: Siderose der Leber; geringe Leberzellverfettung	Lebercirrhose + chron. Hepatitis (hist. gesichert)	Lebercirrhose (histologisch gesichert)	Lebercirrhose	chron. Hepatitis

Tabelle 2 : Laborbefunde und Diagnosen der leberkranken Personen

{ Anmerkung : Die mit * bezeichneten Funktionsproben konnten wegen Umstellung des Labors nicht mehr durchgeführt werden)

phorese (γ -Globulinwerte über 23 Relativ - % wurden als pathologisch gewertet) ; orale Belastung mit 40 g Galaktose (28) (Grenzwert: 40 mg % Galaktose nach 90 Minuten). Daneben wurden von jeder Versuchsperson das Gesamteiweiß und das Serumbilirubin (gesamt und direkt) bestimmt. In fünf Fällen wurde die Diagnose durch histologische Untersuchung von Punktionsmaterial gesichert. Insgesamt wurden neun Fälle von Lebercirrhose, zwei von chronischer Hepatitis und jeweils ein Fall von Metastasenleber, Cholangitis und Siderose der Leber mit Verfettung untersucht. Als Kontrollgruppe dienten vierzehn lebergesunde Mitarbeiter, Studenten und Patienten.

Die Galaktosebelastungen wurden an nüchternen Personen durchgeführt (mindestens 12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme). Um gleiche äußere Bedingungen zu schaffen, wurden alle Versuche am liegenden Patienten und zur gleichen Tageszeit (vormittags zwischen acht und zehn Uhr) angestellt, denn nach HUYKE und KRUHØFFER (29) und GOLDSTEIN et al. (30) bewirkt körperliche Arbeit eine Beschleunigung des Galaktosetransportes und eine Vergrößerung des Verteilungsvolumens in der Muskulatur. Zur Kontrolle der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse führten wir außerdem an neun gesunden Personen jeweils zwei Belastungen im Abstand von drei bis neun Tagen durch.

Die Belastung erfolgte mit 40%iger steriler Galaktoselösung. Um die Ausscheidung über die Niere möglichst niedrig

zu halten, wurden jeder Person 0,125 g Galaktose pro kg Körpergewicht innerhalb von zwei Minuten intravenös injiziert. Zur Bestimmung der Blutgalaktose wurden Blutproben von 0,1 ml aus der Fingerbeere entnommen unter Vermeidung jeglicher Stauung oder Kompression. In allen Fällen führten wir Doppelbestimmungen durch, um die Fehlerbreite der Bestimmungsmethode zu kontrollieren. Die erste Abnahme zur Bestimmung des Nüchternwertes erfolgte unmittelbar vor der Injektion. Die nächste wurde 10 Minuten nach Beendigung der Injektion durchgeführt, dann wurden in 5-minütigem Abstand über die Dauer von 30 Minuten Blutproben entnommen. Nach Ablauf der halben Stunde bestimmten wir die Galaktoseausscheidung im Urin mit der Polarisationsmethode. Die vom Gerät angezeigten Werte wurden mit 0,652, dem Faktor für Galaktose, multipliziert.

Die chemische Bestimmung der Blutgalaktose erfolgte nach der von SPØNDERGAARD angegebenen Methode (31). An Reagentien wurden benutzt: 3,5 % - KH_2PO_4 ; Glukose-Oxydase BOEHRINGER ; 4,73 % - $\text{Ba}(\text{OH})_2$; 10 % - ZnSO_4 ; Anthronpulver ; konzentrierte Schwefelsäure und Aqua bidest. Alle Reagentien wurden im Kühlschrank aufbewahrt.

Zu 1 ml H_2O in einem Zentrifugenröhrchen wurde 0,1 ml Blut hinzupipettiert. Nach eingetretener Hämolyse fügten wir 0,2 ml Glukoseoxydase - Lösung (1 mg Glukoseoxydase in 1 ml 3,5 % - KH_2PO_4) hinzu und mischten alles gut durch. Die Röhrchen wurden verschlossen und für 90 Minuten in

ein Wasserbad von 37°C gestellt. Im Abstand von ca. 30 Minuten schüttelten wir die Proben, um eine optimale Durchmischung zu erzielen. Die Glukoseoxydase oxydierte in dieser Zeit die im Blut vorhandene Glukose zu Glukuronsäure, während die Galaktose unverändert blieb. Zur Enteiweißung fügten wir anschließend 0,5 ml Bariumhydroxyd hinzu, schüttelten gut durch, ließen die Röhrchen einige Minuten stehen und pipettierten nun 0,2 ml Zinksulphat hinzu. Nach erneutem Schütteln und kurzem Stehenlassen wurden die Röhrchen 20 Minuten lang bei 4000 U/min. zentrifugiert und anschließend 1 ml des klaren Überstandes zu 5 ml Anthronlösung (2 g Anthronpulver in 1000 ml verdünnter Schwefelsäure ; $\text{H}_2\text{SO}_4 : \text{H}_2\text{O} = 10 : 2$) so hinzugegeben, daß der Überstand auf der Anthronlösung eine scharf begrenzte Schicht bildete. Während der ganzen Zeit wurden die das Anthronreagenz enthaltenden Röhrchen in Eiswasser gekühlt, um einen Temperaturanstieg durch die Reaktion des Wassers mit der Schwefelsäure zu vermeiden. Anschließend schüttelten wir die Lösungen unter konstanter Kühlung sorgfältig durch und brachten sie in siedendes Wasser. Nach 4 Minuten unterbrachen wir die Erhitzung durch Eintauchen der Röhrchen in Eiswasser. Der durch die anwesenden Kohlenhydrate erfolgte Farbumschlag der Anthronlösung von gelb nach grün wurde bei Zimmertemperatur am Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 620 m μ gemessen. Als Nullwert diente uns ein Vergleichsröhrchen, welches statt Blut 0,1 ml Aqua bidest enthielt, sonst jedoch in der gleichen Weise behandelt worden war

wie die übrigen Proben. Zur Sicherheit wurde der Nullwert doppelt bestimmt; der niedrigste Wert wurde als richtig angenommen. Um die am Photometer gefundenen Extinktionen in Absolutwerte überführen zu können, ließen wir bei allen Versuchen eine Eichkurve mitlaufen, die sich neben dem erwähnten Nullwert aus drei Proben zusammensetzte, die statt Blut jeweils 0,1 ml einer selbst hergestellten Galaktoselösung bekannter Konzentration (20 mg %, 50 mg %, 100 mg %) enthielten.

Nach der Behandlung der Blutproben mit Glukoseoxydase verblieb neben der Galaktose noch eine geringe Menge "Restzucker", die nach SØNDERGAARD ca. 6 bis 12 mg Galaktose entsprach. Dieser "Restzucker" setzt sich vermutlich aus anderen Monohexosen, daneben aus niedermolekularen Polysacchariden, und vielleicht auch aus α -Glukose zusammen, die während der 90-minütigen Inkubation nicht in β -Glukose umgewandelt und daher auch nicht von der Glukoseoxydase zu Glukuronsäure oxydiert worden ist.

Die Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte mit Hilfe eines halblogarithmischen Rasters, dessen Abszisse linear und dessen Ordinate logarithmisch eingeteilt waren. Auf der Abszisse wurde die Zeit, auf der Ordinate die Galaktosekonzentration im Blut aufgetragen. Von allen für die Zeit t ermittelten Galaktosewerten c_t zogen wir die Nüchternkonzentration c^* ab ($c_t - c^*$), um die tatsächliche Erhöhung des Galaktosespiegels nach der Injektion zu bestimmen. Wir

wählten die Methode der halblogarithmischen Aufzeichnung, da nach DOST (32) nach einfacher intravenöser Injektion die Konzentration eines Stoffes im Blut während der Elimination exponential abfällt. Im halblogarithmischen Raster mußte sich demnach eine Gerade ergeben, mit deren Hilfe die Kinetik des Galaktosestoffwechsels weiter untersucht werden sollte.

Aus der Steigung der Geraden wurde zeichnerisch die biologische Halbwertszeit (HWZ) ermittelt, das ist diejenige Zeit, in der die Galaktosekonzentration im Blut auf die Hälfte absinkt. Bildet man den Quotienten aus dem natürlichen Logarithmus der Zahl Zwei und der Halbwertszeit, so erhält man die Eliminationskonstante k_2 des untersuchten Stoffes. Diese gibt Auskunft darüber, wievielfach die im erfaßten Verteilungsvolumen befindliche Menge eines Stoffes in der Zeiteinheit metabolisch umgesetzt wird. Das relative Verteilungsvolumen Δ' ist dasjenige Volumen (bezogen auf Gramm Körpergewicht), in dem sich der Stoff im Körper verteilt. Der Wert für das Verteilungsvolumen ergibt sich aus dem Quotienten von verabreichter Dosis und fiktiver Anfangskonzentration ($c_0 - c^*$). Unter fiktiver Anfangskonzentration ist derjenige theoretische Blutgalaktosespiegel zu verstehen, der erreicht würde, wenn sich sofort nach Beendigung der Injektion ein vollständiges Verteilungsgleichgewicht zwischen intra- und extravasalem Raum einstellte. Dieser Wert wurde zeichnerisch ermittelt. Er liegt in dem Schnittpunkt der den

Blutgalaktosespiegel wiedergebenden Geraden mit der Ordinate. Die totale Clearance (Cl_{tot}) ist dasjenige Blutvolumen, aus dem in der Zeiteinheit ein Stoff völlig eliminiert wird. Hierbei werden alle Eliminationsvorgänge berücksichtigt (Abbau, Umbau und Ausscheidung). Der Wert ergibt sich aus Belastungsdosis $\times k_2$ dividiert durch fiktive Anfangskonzentration. Die totale Clearance wird ebenfalls auf das Körpergewicht bezogen.

Formelzusammenstellung (33) :

Eliminationskonstante $k_2 = \frac{\ln 2}{HWZ} \left[\frac{1}{\text{min}} \right]$

Verteilungsvolumen $\Delta' = \frac{\text{Dosis}}{(c_0 - c^*) \times \text{Gewicht}} \left[\frac{\text{ml}}{\text{g}} \right]$

totale Clearance $Cl_{tot} = \frac{\text{Dosis} \times k_2}{(c_0 - c^*) \times \text{Gewicht}} \left[\frac{\text{ml}}{\text{min} \times \text{g}} \right]$

2. Belastung mit radioaktiver C^{14} - Galaktose

Vier lebergesunde Versuchspersonen wurden unter den gleichen äußeren Bedingungen wie unter 1. mit 1,0 bis 1,8 g unmarkierter Galaktose (je nach Körpergewicht) zuzüglich einer Tracerdosis von 25 μC radioaktiver Galaktose belastet, in deren Molekül das C_1 - Atom durch C^{14} ersetzt war. Bei zwei Personen wurden über den Zeitraum von ca. 3 - 20 Minuten nach Beendigung der Injektion Blutproben aus der Vene entnommen, bei den beiden übrigen Personen in der Zeit zwischen ca. 1 und 32 Minuten nach dem Injektionsende. Das Blut wurde in heparinisierten Röhrchen aufgefangen und zentrifugiert. Nun trugen wir 0,5 ml Plasma auf ein Filterpapier auf und ließen es an der

Luft trocknen. Anschließend erfolgte die Veraschung nach der Methode von SCHÖNIGER. Dabei wurden die radioaktiven Kohlenstoffatome in ein gasförmiges Milieu überführt. Abbildung 2 zeigt die Versuchsanordnung, die zur Veraschung verwendet wurde.

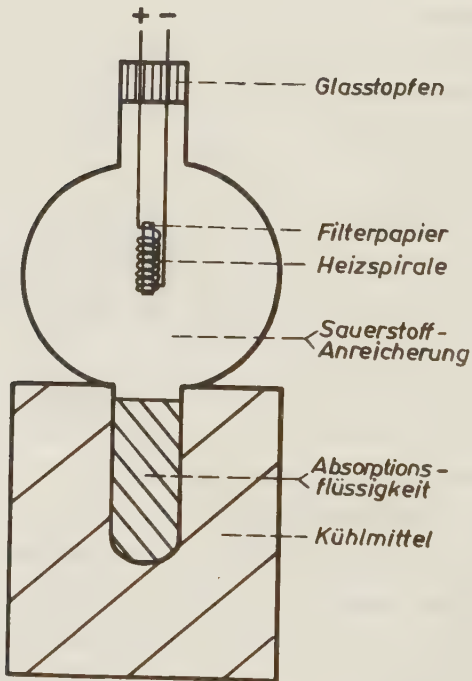


Abbildung 2 :
Versuchsanordnung (schematisch) zur
Veraschung radioaktiver Galaktose

In einen Glaskolben, der an seinem unteren Ende fingerförmig ausgezogen war, ragte von oben eine Heizspirale. Die fingerförmige Ausziehung des Glaskolbens war mit 15 ml einer Absorptionsflüssigkeit (konzentriertes Methanol und konzentriertes Aethanolamin im Verhältnis 88 : 12) gefüllt. Die Ausziehung des Glaskolbens tauchte in einen Behälter mit Kühlmittel (Kohlensäureschnee und Methanol), um eine Temperaturerhöhung der Absorptionsflüssigkeit während der Veraschung zu vermeiden.

Brachten wir nun das C^{14} - haltige Filterpapier in die Heizspirale und legten an diese eine elektrische Spannung an, so kam es zur Verbrennung des Papiers, nachdem vorher der Glaskolben mit Sauerstoff angereichert worden war. Das entstandene C^{14} - haltige Gas wurde von der Absorptionsflüssigkeit absorbiert. Zur Beschleunigung dieses Vorganges wurde die gesamte Apparatur in kurzen Zeitabständen um 90° gekippt, um so eine größere Oberfläche zwischen Absorptionsflüssigkeit und Gas zu erzielen. Nach 20 Minuten war die Absorption beendet, und nun gaben wir 5 ml der Absorptionsflüssigkeit, welche jetzt mit C^{14} angereichert war, zu 10 ml einer Szintillationsflüssigkeit (in unseren Versuchen Dioxan-Szintillator). Die durch den radioaktiven Kohlenstoff ausgelösten Szintillationen wurden mit einem Flüssigkeitsszintillationszähler der Firma Packard (Modell TRI - CARB) registriert.

Die Flüssigkeitsszintillationsmethode ist die empfindlichste Methodik für den Nachweis von β -Strahlen, die im klinischen Bereich angewandt wird. Während bei den üblichen Methoden radioaktive Substanz und Strahlendetektor getrennt vorliegen, die Strahlung also erst in den Meßkopf eindringen muß, wird beim Flüssigkeitsszintillationszähler die Aktivität in den Meßkopf - der hier der Szintillationsflüssigkeit entspricht - gelöst eingebracht. Die erhebliche Empfindlichkeitssteigerung muß allerdings durch gewisse Fehlerquellen erkauft werden: Da die Szintillationsflüssigkeit gewechselt wird und verfärbt werden kann, kommt es zu unterschiedlicher Registrierung der in ihr erzeugten Lichtblitze. Diese Fehler werden durch den sogenannten Quench - Faktor korrigiert.

Die so ermittelten Werte der C^{14} - Aktivität im Plasma wurden im halblogarithmischen Koordinatensystem gegen die Zeit t aufgetragen.

V. Ergebnisse

1. Belastung mit unmarkierter Galaktose

Um die Fehlerbreite der Bestimmungsmethode für die Blutgalaktose zu überprüfen, wendeten wir den t-Test für paarweisen Vergleich an. Für jede Blutentnahmezeit (vor der Injektion, 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten nach Beendigung der Injektion) wurden die durchschnittliche Abweichung $\bar{d}$ der Doppelbestimmungen und der Wert für t berechnet.

Im einzelnen ergaben sich folgende Werte für $\bar{d}$ und das dazu gehörende t :

Leberkranke:

	10'	15'	20'	25'	30'
$\bar{d}$ (mg%)	+ 0,5	+ 0,46	- 1	- 1	+ 0,5
t	0,65	0,36	1,28	0,90	0,63

Aus den Werten für t ist ersichtlich, daß zwischen den beiden Doppelbestimmungen keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden.

Lebergesunde:

	10'	15'	20'	25'	30'
$\bar{d}$ (mg%)	- 1,21	- 0,46	- 0,21	+ 0,71	- 0,21
t	1,16	0,84	0,34	0,76	0,37

Auch bei den Lebergesunden ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Doppelbestimmungen.

Die biologische Streuung wurde an neun gesunden Versuchspersonen ebenfalls mit Hilfe des t-Testes für paarweisen Vergleich auf ihre statistische Signifikanz untersucht. Für die einzelnen Abnahmezeiten fanden sich folgende Werte für die durchschnittliche Abweichung $\bar{d}$ bei zwei Versuchen im Abstand mehrerer Tage und das sich daraus ergebende t :

	10'	15'	20'	25'	30'
$\bar{d}$ (mg %)	- 1,11	+ 0,94	0	- 0,72	- 0,56
t	1,12	1,42	0	0,76	0,73

Die Werte für t zeigen, daß zu keiner Abnahmezeit statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen einer zweimaligen Galaktosebelastung im Abstand mehrerer Tage bestanden.

Die Tabellen 3 und 4 zeigen die nach intravenöser Injektion von 0,125 g Galaktose/kg Körpergewicht ermittelten Blutgalaktosewerte $c_t - c^*$ [mg %] bei Leberkranken und -gesunden.

Nr.	nüchtern	10'	15'	20'	25'	30'
1	16	43	42	32,5	33,5	33
2	13,5	45	34	24,5	21	18,5
3	12,5	27,5	19	15	12,5	4
4	12,5	27,5	16,5	14	8,5	5
5	22,5	31,5	21	13	7	1,5
6	10,5	24	13	12	7	7
7	12,5	31	21,5	17	9	5,5
8	10,5	38,5	26,5	21,5	12,5	8
9	3	37	27	21	15	10,5
10	16	29	18,5	17,5	13	8
11	22	39,5	26,5	25	16,5	13,5
12	14,5	26	24,5	8,5	6,5	6
13	0	36,5	22	10,5	4,5	2
14	8	30,5	24	16,5	11,5	7
Durchschnitt:	12,4	33,3	24,0	17,7	12,7	9,2

Tabelle 3 : Galaktosekonzentrationen im Blut bei Leberkranken [mg %] nach intravenöser Gabe von 0,125 g Galaktose/kg Körpergewicht.

(Von den Konzentrationen nach 10 - 30 Minuten sind bereits die Nüchternwerte abgezogen).

Nr.	nüchtern	10'	15'	20'	25'	30'
1	17,5	18	10	7,5	5	3,5
2	11	15,5	15	6,5	4	0
3	6,5	31,5	16,5	8,5	6	6
4	9	27,5	19	12,5	9	9
5	2,5	27,5	17,5	15	10	7,5
6	8,5	17,5	7,5	6,5	5,5	3
7	15	12	3,5	2,5	2,5	2,5
8	11	18,5	12,5	6,5	2	2
9	10,5	29	17	9	4,5	3
10	16	23,5	13	6	2,5	0
11	7,5	24,5	18	13,5	10,5	2,5
12	6	32,5	14	3	0,5	0
13	2,5	16	6	2	1	0
14	10	17,5	11	8	5,5	3
Durchschnitt:	9,5	22,2	12,9	7,6	4,9	3,0

Tabelle 4 : Galaktosekonzentration im Blut bei Lebergesunden
 $[mg\%]$ nach intravenöser Gabe von 0,125 g Galaktose / kg Körpergewicht. (Von den Konzentrationen nach 10 bis 30 Minuten sind bereits die Nüchternwerte abgezogen).

Die Grenzwerte, zwischen denen sich die Blutgalaktosekonzentrationen nach den jeweiligen Abnahmezeiten bewegten, zeigen Tabelle 5 und Abbildung 3.

	10'	15'	20'	25'	30'
Kranke	24-45	13 -42	8,5-32,5	4,5-33,5	1,5-33
Gesunde	12-32,5	3,5-19	2,5-15	0,5-10,5	0-9

Tabelle 5 : Grenzwerte der Galaktosekonzentrationen [mg %]
bei Gesunden und Leberkranken nach intravenöser Gabe von 0,125 g Galaktose / kg Körpergewicht.

Die Differenzen zwischen den Ergebnissen bei Kranken und Gesunden wurden mit Hilfe des einseitigen t-Testes auf statistische Signifikanz untersucht. Tabelle 6 zeigt die für die einzelnen Abnahmezeiten errechneten Werte für t und die Irrtumswahrscheinlichkeit p.

	10'	15'	20'	25'	30'
t	4,46	4,65	4,21	3,62	2,69
p	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0025	<0,0100

Tabelle 6: Irrtumswahrscheinlichkeit p der statistisch signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen Leberkranken und -gesunden nach intravenöser Galaktosegabe.

Hiermit ist bewiesen, daß die Differenzen der Blutgalaktosekonzentrationen zwischen Kranken und Gesunden nicht zufällig, sondern statistisch signifikant waren.

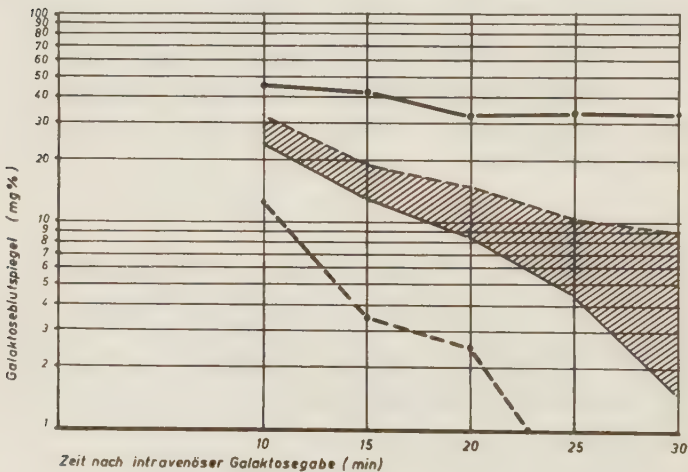


Abbildung 3 :

Maximal- und Minimalwerte der Blutgalaktosekonzentrationen nach intravenöser Gabe von 0,125 g Galaktose/kg Körpergewicht innerhalb zweier Kollektive zu den einzelnen Abnahmezeiten. Die ausgezogenen Linien zeigen die Grenzwerte im Kollektiv der Leberkranken, die gestrichelten Linien die Grenzwerte in dem der Lebergesunden. Das schraffierte Feld entspricht dem Überschneidungsbereich von Kranken und Gesunden.

Die Galaktoseausscheidungen im Urin während der dreißig Minuten dauernden Belastung waren relativ gering. Tabelle 7 zeigt den Galaktosegehalt im Urin.

Kranke		Gesunde	
Nr. 1	0,13	Nr. 1	0,55
2	0,46	2	0,33
3	0,17	3	0,29
4	0,28	4	0,71
5	0,17	5	0,10
6	0,20	6	0,02
7	0,69	7	0,44
8	nicht bestimmt	8	0,14
9	0,68	9	0,65
10	0,38	10	0,27
11	0,48	11	0,07
12	0,50	12	0,44
13	0,78	13	0,65
14	0,39	14	0,23
0,41 Durchschnitt		0,35	

Tabelle 7 : Galaktoseausscheidung im Urin (in g) 30 Minuten nach intravenöser Gabe von 0,125 g Galaktose/kg Körpergewicht.

Die gefundenen Blutgalaktosewerte lagen im halblogarithmischen Raster häufig nicht exakt auf einer Geraden. Dies kann bedingt sein durch den schon eingangs erwähnten "Restzucker, der nach SØNDERGAARD zwischen 6 und 12 mg % "Galaktose" schwankt. Die Einzelkurve ließ daher nicht

immer eine exakte Auswertung zu. Aus diesem Grunde untersuchten wir die kinetischen Größen jeweils für das Kollektiv Leberkranker und Lebergesunder, wobei wir für die folgenden Berechnungen die aus den Durchschnittswerten ermittelten Konzentrationsverläufe zugrunde legten. Die Abbildungen 4 und 5 zeigen diese Kurven im linearen und halb-logarithmischen Maßstab. Der letztere läßt erkennen, daß in beiden Kollektiven die Galaktosekonzentrationen geradlinig abfallen.

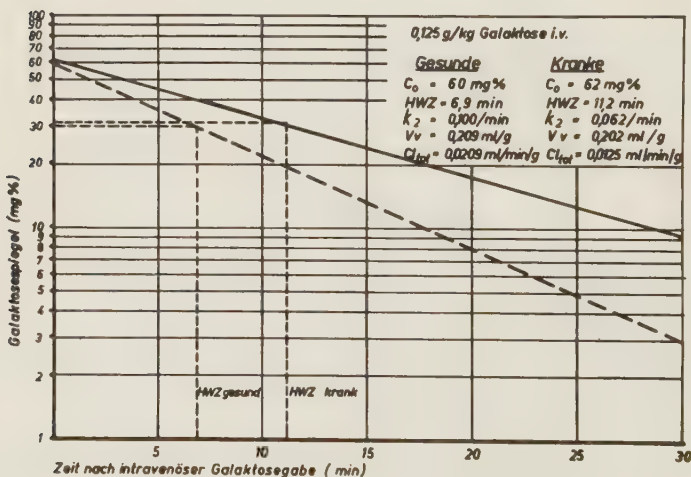


Abbildung 4 :

Konzentrationsverläufe der Galaktose im Blut nach intravenöser Gabe von 0,125 g Galaktose/kg Körpergewicht in einem Kollektiv Leberkranker (ausgezogene Linie) und einem Kollektiv Lebergesunder (gestrichelte Linie).

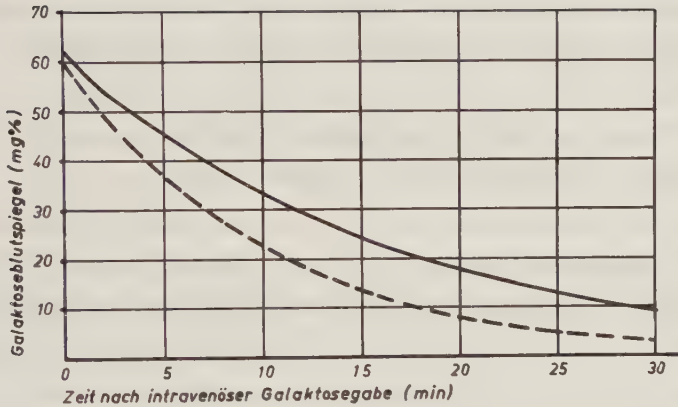


Abbildung 5 :

Konzentrationsverläufe der Galaktose im Blut nach intravenöser Gabe von 0,125 g Galaktose/kg Körpergewicht in einem Kollektiv Leberkranker (ausgezogene Linie) und einem Kollektiv Lebergesunder (gestrichelte Linie). Die fiktiven Anfangskonzentrationen und die 5-Minuten-Werte sind aus Abbildung 4 zeichnerisch ermittelt.

Die Halbwertszeit betrug im Kollektiv der Lebergesunden im Durchschnitt 6,9 Minuten, in dem der Leberkranken 11,2 Minuten. Die Halbwertszeiten verhielten sich gesund : krank wie 1 : 1,62.

Für die Eliminationskonstante k_2 ergaben sich folgende Werte:

Gesund : $k_2 = \ln 2 : 6,9 = 0,100 / \text{min}$

Krank : $k_2 = \ln 2 : 11,2 = 0,062 / \text{min}$

Die Nüchternwerte lagen mit 9,5 mg % (Gesunde) und 12,4 mg % (Kranke) im Bereich der methodisch bedingten "Restgalaktose". Dieses Ergebnis bestätigt, daß es keinen endogenen Galaktosespiegel gibt. Daher können auch kein Pool und Transfer vorhanden sein, da man zu deren Bestimmung einen steady state bekannter Größe voraussetzen muß (34).

Das Verteilungsvolumen der Galaktose betrug im Kollektiv der gesunden Personen im Durchschnitt 0,209 ml / g Körpergewicht, in dem der kranken 0,202 ml / g Körpergewicht.

Die Berechnung der totalen Clearance ergab 1520 ml / min in der Gruppe der gesunden und 865 ml / min in der der kranken Versuchspersonen, auf das Körpergewicht bezogen 20,9 ml / min / kg bzw. 12,5 ml / min / kg.

2. Belastung mit radioaktiver C^{14} -Galaktose.

In allen 4 Fällen zeigte die Aktivität eine rasche Abnahme innerhalb der ersten 10 Minuten, dann erfolgte ein Übergang in eine flachere Phase, die bei Aufzeichnung auf halblogarithmischem Papier in 2 Fällen als Gerade dargestellt werden konnte. Die bei 2 Patienten über nur 20 Minuten ausgeführte Beobachtung (Tabelle 8) wurde nicht verwertet, da die Anzahl der Messungen nach Erreichen der Verteilungsphase, also nach Ablauf von etwa 10 Minuten, zu gering für eine verlässliche Kurvendarstellung war. Die aus diesem Grunde bei den beiden anderen Patienten auf ca. 32 Minuten verlängerte Untersuchungszeit ergab die Werte, die in Tabelle 9 und Abbildung 6 dargestellt sind.

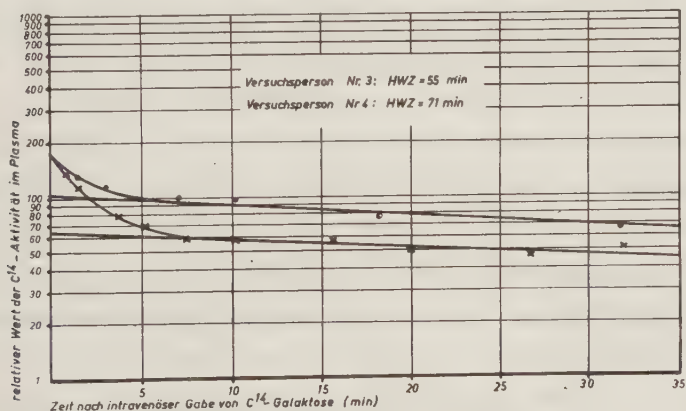


Abbildung 6 :

Verlauf der C^{14} -Aktivität im Plasma nach Belastung mit radioaktiver Galaktose bei den Versuchspersonen 3 (obere Kurve) und 4 (untere Kurve).

Blutentnahme-
zeit nach
Injektionsende

	3'	5'	7'	9'	12'	15'	20'
Relativer Wert der C^{14} -Aktivität im Plasma	135 83	105 85	90 72	82 60	81 58	77 52	92 57

Vers.-Pers.Nr

Vers.-Pers.Nr

Tabelle 8 : C^{14} -Aktivität im Plasma zu den einzelnen
Abnahmezeiten bei Versuchsperson 1 und 2

Blutentnahme-
zeit nach
Injektionsende

	1' 35''	3' 0''	4' 50''	6' 55''	10' 10''	18' 15''	31' 45''
Relativer Wert der C^{14} -Aktivität im Plasma	130	112	97	98	95	77	67

Blutentnahme-
zeit nach
Injektionsende

	0' 48''	1' 34''	2' 15''	3' 48''	5' 16''	7' 31''	10' 13''	15' 42''	20' 4''	26' 47''	32' 3''
Relativer Wert der C^{14} -Akti- vität im Plasma	132	112	86	78	69	58	57	56	50	47	51

Tabelle 9 : C^{14} -Aktivität im Plasma zu den einzelnen Abnahme-
zeiten bei Versuchsperson 3 und 4

Oben: Versuchspersonen Nr. 3

Unten: Versuchspersonen Nr. 4

In Abbildung 6 läßt der erste Kurvenabschnitt einen hyperbolischen Verlauf erkennen, die zweite Phase zeigt einen offenbar exponentiellen Verlauf. Bei Unterstellung eines weiteren exponentiellen Abfalles über das Ende des Versuches hinaus ergab sich bei Versuchsperson Nr. 3 eine Halbwertszeit von 55 Minuten, bei Versuchsperson Nr. 4 eine solche von 71 Minuten.

VI. Diskussion

1. Belastung mit unmarkierter Galaktose

Obwohl die Verläufe der Blutgalaktosekonzentrationen bei Betrachtung zweier Kollektive in unseren Versuchen im halblogarithmischen Raster Geraden ergaben, handelt es sich bei dem Eliminationsvorgang doch um ein komplexes Geschehen. So hat F. MÜLLER (35) am Beispiel der Fruktose gezeigt, daß die Elimination nach Beendigung einer intravenösen Dauertropfinfusion nicht einer einfachen Exponentialfunktion folgt und im halblogarithmischen Raster keine Gerade ergibt. Die Ursache dürfte darin bestehen, daß die Elimination aus einem zusammengesetzten Vorgang, nämlich Abbau, Ausscheidung und gleichzeitigem Rückstrom vom intra- zum extrazellulären Raum besteht. Die Kurve wird umso stärker verzerrt, je langsamer dieser Rückstrom erfolgt und je schneller der Blutspiegel sinkt. Wird die Substanz langsam aus dem Blut eliminiert, so fällt das zeitliche Nachhinken des Rückstromes weniger stark ins Gewicht als bei schneller Elimination.

Im ersten Fall wird also die Kurve nur wenig oder gar nicht von einer einfachen Exponentialfunktion abweichen. Das Gleiche gilt für Stoffe, deren Konzentrationsausgleich zwischen den Lösungsräumen in kurzer Zeit erfolgt, deren Rückstrom also schnell vonstatten geht. Aus dem Abweichen des Blutspiegelverlaufes von einer Exponentialfunktion kann man umgekehrt auf das Verhältnis von Rückstrom zu Eliminationsgeschwindigkeit schließen.

Daneben soll nach MÜLLER (35) die Eliminationskonstante k_2 vom Verteilungsvolumen des Stoffes abhängig sein. Wird das Verteilungsvolumen im Verhältnis zum Gesamtkörpervolumen kleiner, so soll der Wert für k_2 größer werden. Aus einer Eliminationskurve ermittelte Eliminationskonstanten sind nach MÜLLER nur dann vergleichbar, wenn die Verteilungsvolumina konstant bleiben.

Nach intravenösen Xylitbelastungen(36) zeigt die Verlaufskurve im halblogarithmischen Raster einen deutlichen Knick nach ca. 10 Minuten. Der erste, steilere Teil der Kurve entspricht der Verteilung im extrazellulären, der zweite, flachere Teil der im extra- und intrazellulären Raum. Die Eliminationskonstanten verhalten sich ungefähr wie 3 : 1.

Aus diesem Grunde nahmen wir die erste Blutentnahme erst 10 Minuten nach Beendigung der Injektion vor in der Annahme, daß zu dieser Zeit bereits eine gleichmäßige Verteilung im Extra- und Intrazellulärraum erfolgt wäre. Tatsächlich zeigt der

Verlauf der Kurven in Abbildung 4, daß die Galaktose nach 10 Minuten ihr endgültiges Verteilungsvolumen erfüllt hat, da der 10-Minutenwert auf einer Geraden mit den übrigen Konzentrationen liegt. Daß der Blutspiegelverlauf im halb-logarithmischen Raster einer Geraden entspricht, kann man als Beweis dafür ansehen, daß der Rückstrom der Galaktose vom Intra- in den Extrazellulärraum im Verhältnis zur Elimination aus dem Blut ziemlich rasch erfolgt. Beide Aussagen treffen sowohl auf das Kollektiv der Gesunden als auch das der Leberkranken zu.

Selbst wenn nach MÜLLER eine Konstanz der Verteilungsvolumina zum Vergleich zweier Eliminationskonstanten gefordert werden muß, so war auch diese Voraussetzung in unseren Versuchen gegeben, da in beiden Kollektiven mit 0,209 bzw. 0,202 ml / g Körpergewicht die Volumina praktisch gleich waren.

TYGSTRUP (37) hat den Einfluß des sich nach einmaliger Injektion erst langsam einstellenden Verteilungsgleichgewichtes zwischen Intra- und Extrazellulärraum auf die mit dieser Methodik ermittelten Werte für das Verteilungsvolumen und die Galaktoseeliminationskapazität der Leber untersucht.

Zu diesem Zweck verglich er die Ergebnisse einer einmaligen intravenösen Injektion mit denen einer intravenösen Dauer-tropfinfusion. Da sich im Verlauf der Dauerinfusion ein

Verteilungsgleichgewicht zwischen extra- und intrazellulärem Raum einstellt und der Blutgalaktosespiegel auf eine bestimmte Höhe einreguliert werden kann, ist es möglich, aus der in der Zeiteinheit zugeführten Galaktosemenge abzüglich der Urinausscheidung auf die Eliminationskapazität der Leber für Galaktose zu schließen. TYGSTRUP fand, daß die mit intravenöser Dauerinfusion erzielten Ergebnisse für die Galaktoseeliminationskapazität der Leber und das Verteilungsvolumen konstant um 15 % unter denen nach einmaliger intravenöser Injektion lagen. Korrigierte er die Ergebnisse einer einmaligen intravenösen Injektion mit diesem entsprechenden Faktor, so erhielt er Werte, die mit denen nach Dauerinfusion übereinstimmten.

Beim lebergesunden Menschen nimmt der Abbau von intravenös zugeführter Galaktose bis zum Erreichen eines maximalen peripheren Galaktosespiegels proportional der Konzentration im Blut zu (6). Die Ausscheidung im Urin steigt nach WALDSTEIN (6) und STENSTAM (21) ebenfalls mit der Blutkonzentration an, ist aber unterhalb des für den proportionalen Abbau erwähnten Maximalspiegel relativ gering.

WALDSTEIN et al. (6) ermittelten die periphere Maximalkonzentration, bis zu der die Galaktose proportional abgebaut wird, an zwölf gesunden Personen und erhielten einen Mittelwert von 70 mg %. Wurde dieser Wert überschritten, stieg

die Ausscheidung im Urin rapide an. Da in unseren Versuchen die fiktiven Anfangskonzentrationen bei 60 mg % in der Gruppe der Gesunden und bei 62 mg % in der der Kranken lagen und damit der von WALDSTEIN angegebene Grenzwert nicht erreicht wurde, konnte die Ausscheidung im Urin praktisch außer Betracht gelassen werden. Tatsächlich betrug sie bei einer durchschnittlichen Belastungsdosis von 9,11 g Galaktose im Kollektiv der Gesunden 3,9 %, in dem der Kranken bei einer durchschnittlichen Belastungsdosis von 8,65 g Galaktose 4,7 % der Dosis (Die Dosierungen bei Gesunden und Kranken waren etwas unterschiedlich aufgrund des verschiedenen Durchschnittsgewichtes, welches bei den ersten 72,9, bei letzteren 69,2 kg betrug). Die von WALDSTEIN (6) und STENSTAM (21) angegebene Proportionalität zwischen Blutkonzentration und Urinausscheidung konnten wir in unseren Versuchen nicht bestätigen. Abbildung 7 zeigt das Verhältnis zwischen dem 10-Minutenwert im Blut, der als Vergleich herangezogen wurde, und der Galaktosemenge (in Gramm) im Urin nach 30 Minuten. Daraus ist zu ersehen, daß die Urinausscheidung unabhängig vom Blutspiegel in einem großen Bereich schwankte.

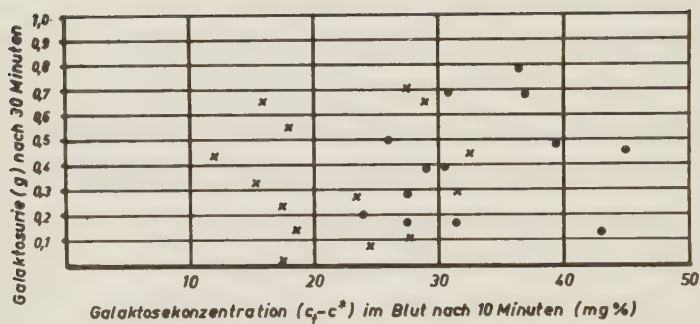


Abbildung 7 :

Abhängigkeit der Galaktosurie (nach 30 Minuten) vom Blutspiegel (zur Zeit $t = 10$ Minuten) nach intravenöser Belastung mit 0,125 g Galaktose / kg Körpergewicht bei Leberkranken und Lebergesunden.

Symbole: ● = Leberkranke
X = Lebergesunde

Eine Aufzeichnung der einzelnen Blutgalaktosekurven im halb-logarithmischen Raster ergab, wie bereits erwähnt, in mehreren Fällen keine Gerade, wie man es von einer Exponentialfunktion erwarten müßte (32). Bildeten wir jedoch in jedem Kollektiv die Mittelwerte, so lagen diese sowohl bei den kranken als auch bei den gesunden Versuchspersonen auf einer

Geraden (Abbildung 4).

Nach HAWORTH und FORD gibt es keinen endogenen Galaktose-spiegel, wie sie mit Hilfe der Papierchromatographie nachgewiesen haben (38). Aus diesem Grunde können auch kein Pool und kein Transfer vorhanden sein. Die in unseren Versuchen gefundenen Nüchternwerte von 9,5 bzw. 12,4 mg % "Galaktose" lagen praktisch innerhalb des von SØNDERGAARD (32) angegebenen "Restzucker"-bereiches, setzten sich folglich aus anderen reduzierenden Substanzen als Galaktose, z.B. anderen Monohexosen, niedermolekularen Polysaccariden und α -Glukose, zusammen.

Zur Berechnung weiterer kinetischer Größen ist die Kenntnis der fiktiven Anfangskonzentration $c_0 - c^*$ notwendig. Diese war mit 60 bzw. 62 mg % bei Gesunden und Kranken praktisch gleich. Das bedeutet, daß der Konzentrationsausgleich zwischen intra- und extravasalem Raum in gleichem Ausmaß und mit gleicher Geschwindigkeit erfolgte, unabhängig von einem Leberschaden. Damit sind in unseren Untersuchungen auch extrahepatische Faktoren ausgeschlossen, die eventuell auf den Konzentrationsausgleich hätten einwirken können, wie z. B. die anfangs erwähnte körperliche Arbeit (29). Die Voraussetzungen für die Einstellung eines Verteilungsgleichgewichtes waren folglich bei kranken und gesunden Versuchspersonen gleich.

Die Werte für das Verteilungsvolumen Δ' zeigten mit 0,209 bzw. 0,202 ml/g Körpergewicht eine gute Übereinstimmung. Eine Differenz im Verteilungsvolumen wäre auch schwer verständlich, da bei den leberkranken Versuchspersonen mit einer Ausnahme kein Ascites bestand. Verglichen mit den Ergebnissen von TYGSTRUP (37) nach einmaliger intravenöser Injektion ($\Delta' = 0,189$ ml/g Körpergewicht) ergab sich auch hier eine annähernd gute Korrelation. Korrigierten wir die Werte nach Vorschlag von TYGSTRUP (37) durch Verminderung um 15 %, so erhielten wir mit 0,172 bzw. 0,168 ml/g diejenigen Verteilungsvolumina, die aus einer Belastung mit intravenöser Dauertropfinfusion resultieren würden.

Die Eliminationskonstante k_2 gibt Auskunft darüber, wieviel der jeweils vorhandenen Galaktose in der Zeiteinheit aus dem Blut verschwindet. In unseren Versuchen war die Eliminationsgeschwindigkeit der Leberkranken um etwa ein Drittel geringer als die der Gesunden. Bei den ersten sank der Blutspiegel in der Minute um 6,2 %, bei letzteren um 10 %. Der Einfluß der Leberzellfunktion auf den Galaktoseabbau wurde somit durch dieses Ergebnis bestätigt.

Die totale Clearance ist unabhängig von einem endogenen Blutspiegel. So kann sowohl für körpereigene als auch für körperfremde Metaboliten bestimmt werden. Bezogen auf das Körpergewicht ergab sich für die Gruppe der gesunden Personen 20,9 ml/min/kg, für die der kranken 12,5 ml/min/kg. Die

Größen für die totale Clearance stehen in gleichem Verhältnis zueinander wie die Eliminationskonstanten, da die Verteilungsvolumina in beiden Kollektiven praktisch gleich sind:

$$12,5 : 20,9 = 0,6 \quad (\text{Clearance})$$

$$0,062 : 0,1 = 0,62 \quad (\text{Eliminationskonstante})$$

Der geringe Unterschied ist durch die minimale Differenz der fiktiven Anfangskonzentrationen bedingt.

Das Plasmavolumen, welches in der Zeiteinheit vollständig von Galaktose befreit wurde, war im Kollektiv der Leberkranken um ca. 40 % kleiner als in dem der Lebergesunden. In dieser Größe sind sämtliche Eliminationsvorgänge wie Abbau, Umbau und Ausscheidung enthalten. Da die Urinausscheidung bei den Kranken mit 4,7 % der Belastungsdosis gegenüber derjenigen bei den Gesunden (3,9 % der Dosis) sogar etwas größer war, muß man die Verminderung der totalen Clearance bei den kranken Versuchspersonen auf eine Verminderung der Leberzelleistung zurückführen.

Um zu überprüfen, ob der intravenöse Galaktosetoleranztest als Leberfunktionsprobe geeignet ist, verglichen wir die Ergebnisse der intravenösen mit denen der oralen Galaktosebelastungen, welche bei allen Versuchspersonen (mit zwei Ausnahmen in jedem Kollektiv) durchgeführt wurden. Da bei der oralen Belastung nur der Blutspiegel nach 90 Minuten (28) bestimmt und für den Ausschluß bzw. die Bestätigung eines Leberschadens herangezogen wird (pathologisch ab 40 mg %), konnten wir keine Kurvenverläufe und die daraus

resultierenden Eliminationskonstanten vergleichen, sondern nur die Blutkonzentrationen selbst. Tabelle 10 zeigt die Beziehungen zwischen den 30 - Minutenwerten ($c_t - c^*$) nach intravenöser und den 90 - Minutenwerten nach oraler Belastung mit 40 g Galaktose.

Kranke			Gesunde		
Nr.	i.v.nach 30'	oral nach 90'	Nr.	i.v.nach 30'	oral nach 90'
1	33	175	1	3,5	nicht belastet
2	18,5	138	2	0	18
3	4	67	3	6	18,5
4	5	92,5	4	9	36,5
5	1,5	136	5	7,5	21
6	7	88	6	3	40
7	5,5	nicht belastet	7	2,5	17,5
8	8	43,5	8	2	10
9	10,5	112,5	9	3	28
10	8	110	10	0	37
11	13,5	117	11	2,5	20
12	6	36,5	12	0	32,5
13	2	95	13	0	19,5
14	7	nicht belastet	14	3	nicht belastet

Tabelle 10 : Galaktosekonzentrationen im Blut (in mg%) nach oralem und intravenösem Toleranztest.
(bei i.v.Test alle Angaben unter Abzug des Nüchternwertes).

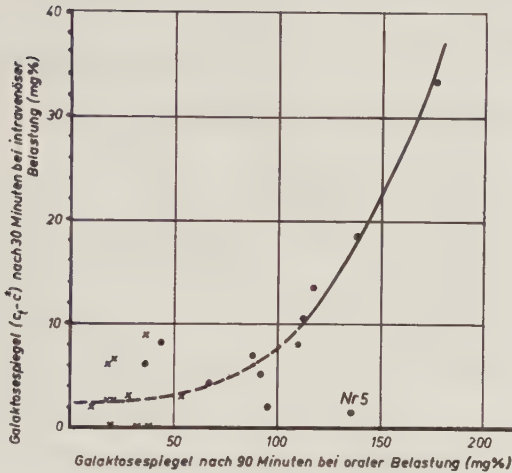


Abbildung 8 :

Beziehungen zwischen der Galaktosekonzentration im Blut nach 90 Minuten bei oraler Belastung und der Konzentration nach 30 Minuten ($c_t - c^*$) bei intravenöser Belastung.

Symbole: ● = Leberkranke
x = Lebergesunde

Bei Nr. 5 handelt es sich um eine Metastasenleber.

Abbildung 8 zeigt, daß unter der Voraussetzung, daß bei oraler Belastung ein Grenzwert von ca. 110 mg % nach 90 Minuten überschritten wird, mit einer Ausnahme (Nr. 5 im Kollektiv der Leberkranken) eine recht gute Korrelation zwischen den

Ergebnissen nach oraler und intravenöser Belastung bestand. Beim Fall Nr. 5 handelte es sich um eine Metastasenleber. Es ist möglich, daß hier ein Unterschied im Galaktoseumsatz in der Leber zwischen oraler und intravenöser Applikation bestand, da im ersten Fall die Galaktose die Leber über die Pfortader erreichte, während sie im zweiten Fall über die Arteria hepatica herantransportiert wurde. Aus diesem Grunde unterscheidet von UEXKÜLL (39) auch zwischen zwei getrennten Wegen des Galaktoseumsatzes in der Leber, nämlich einmal der Glykogenbildung aus der über die Pfortader angebotenen, zum anderen der Glykogenbildung aus der über die Leberarterie herantransportierten Galaktose. Vielleicht war in der Metastasenleber die Glykogenbildung aus dem Pfortaderblut stärker gestört als aus dem arteriellen Blut, so daß nach oraler Galaktosezufuhr ein relativ höherer Blutspiegel resultierte als nach parenteraler Zufuhr.

Lag nach oraler Belastung der 90-Minutenwert unter der oben erwähnten Grenze von ca. 110 mg %, wie es bei allen gesunden und sechs kranken Versuchspersonen der Fall war, so stand er in keinem reproduzierbaren Verhältnis zum intravenös ermittelten 30-Minutenwert. In diesen Fällen schwankten die Konzentrationen bei Gesunden nach parenteraler Belastung zwischen 0 und 9 mg % nach 30 Minuten. Aus diesem Grunde ist die Kurve in Abbildung 8 in ihrem unteren Bereich nicht eindeutig festgelegt. So entspricht z. B. in einem Fall (Nr. 4 der Gesunden) einem oralen Wert von 36,5 mg % ein intravenöser von 9 mg%, während bei Nr. 10 zu einer oralen Konzentration von 37 mg % eine intravenös ermittelte von 0 mg % gehört. Auf der anderen Seite finden sich bei Nr. 10 der Kranken eine orale Kon-

sentration von 110 mg % und eine intravenöse von 8 mg %. Aus diesen Ergebnissen läßt sich der Schluß ziehen, daß der intravenöse Galaktosetoleranztest in unseren Versuchen im Einzelfall nicht immer eine sichere Aussage über das Vorliegen eines Leberschadens machen konnte. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich ist, überschneiden sich bei Kranken und Gesunden die Bereiche für die 30-Minutenwerte nach intravenöser Belastung in recht großem Ausmaß, nämlich von 1,5 bis 9 mg %. Wenn also der 30-Minutenwert nach intravenöser Belastung zwischen 1,5 und 9 mg % lag, konnte man bei den von uns untersuchten Personen einen Leberschaden weder ausschließen noch bestätigen. Lag die Konzentration unter 1,5 mg %, so handelte es sich um lebergesunde Personen, lag sie über 9 mg %, konnte man einen Leberschaden annehmen. Da aber nach dem Kurvenverlauf der Abbildung 8 zu einem 30-Minutenwert von 9 mg % nach intravenöser Belastung ein 90-Minutenwert von ca. 110 mg % nach oraler Belastung gehört, bedeutet dies, daß die Ergebnisse des intravenösen Galaktosetoleranztestes wesentlich unspezifischer waren als die der oralen Belastung. Alle Leberschäden, die im oralen Test zu einer Galaktosekonzentration im Blut nach 90 Minuten bis zu ca. 110 mg % führten, konnten bei intravenöser Belastung nicht sicher als pathologisch erkannt werden.

Die Ursache hierfür kann darin bestehen, daß die Galaktose die Leber bei intravenöser Applikation auf unphysiologischem Wege, nämlich über den großen Kreislauf, erreicht, während sie bei oraler Gabe über die Pfortader eingeschleust wird.

Es ist vielleicht möglich, daß bei verschiedenen Individuen die Verwertung der auf unphysiologischem Wege angebotenen Galaktose stärkeren Schwankungen unterworfen ist als die der Pfortadergalaktose. Die Ergebnisse von JANKELSON und LERNER (27) zeigen ebenfalls große Schwankungen, nämlich zwischen 8 und 51,4 mg % bei Gesunden und 20,8 und 115,7 mg % bei Kranken nach 30 Minuten bei intravenöser Belastung. Ausserdem scheint der Verlauf der Kurve in Abbildung 8 dafür zu sprechen, daß bei leichteren Leberschäden zuerst die Verwertung der über die Pfortader angebotenen Galaktose gestört ist, während die Verwertung der im großen Kreislauf befindlichen Galaktose sich noch im "Normbereich" bzw. dem Streubereich der Lebergesunden befindet. Erst wenn der Leberschaden einen gewissen Grad (gemessen am Ausfall der oralen Galaktosebelastung, welche nach von UEXKÜLL und WAGNER (29) als Leberfunktionsprobe geeignet ist) erreicht hatte, konnten wir auch im intravenösen Toleranztest eine Störung im Galaktoseabbau sicher nachweisen.

Daß sich jedoch im Kollektiv aller Leberkranken der Verlauf der peripheren Galaktosekonzentrationen von dem bei Lebergesunden deutlich unterscheidet, wird aus den statistisch signifikanten Differenzen und den Eliminationskonstanten klar ersichtlich. Für eine Gesamtaussage über zwei Kollektive ist der intravenöse Galaktosetoleranztest geeignet. Er ermöglicht es, Unterschiede von Halbwertszeit, Umsatzkonstanter, Verteilungsvolumen und totaler Clearance experimentell zu bestätigen. Eine Individualaussage ist nicht möglich.

2. Belastung mit radioaktiv markierter Galaktose

Die nach Belastung mit radioaktiver Galaktose gewonnenen und auf halblogarithmischem Papier aufgetragenen C^{14} -Plasmakonzentrationswerte ergaben eine Kurvenform, die sich deutlich von den bei der Belastung mit inaktiver Galaktose ermittelten Kurven unterschied. Zwei Teilabschnitte sind zu differenzieren, deren erster einen hyperbolischen Verlauf zeigt und nach etwa 8 Minuten abgeschlossen ist, während der zweite Abschnitt eine Gerade darstellt (Abbildung 6). Der Übergang des hyperbolischen Anteiles der Kurve in eine Gerade wird gedeutet als Abschluß der Verteilungsvorgänge zwischen intra- und extrazellulärem Raum vor Ablauf von 10 Minuten und rechtfertigt so, daß wir bei den Versuchen mit inaktiver Galaktose erst 10 Minuten nach der Injektion die Kinetik verfolgten. Von der 10. Minute bis zum Untersuchungsende nach ca. 30 Minuten gruppierten sich die Werte um eine Gerade. Bei Unterstellung einer Fortsetzung dieses Verlaufes als Gerade findet sich eine Kurve, die wesentlich flacher und deren Halbwertszeit sehr viel größer ist als bei Belastung mit unmarkierter Galaktose. Die Diskrepanz zwischen diesen beiden Ergebnissen ist nach SEGAL und BLAIR (40) folgendermaßen zu erklären: Die Bestimmung der Menge radioaktiven Kohlenstoffs im Blut erfaßt nicht nur diejenigen C^{14} -Atome, welche in Galaktosemoleküle eingebaut sind, sondern auch solche, die sich in den Abbauprodukten der Galaktose befinden. Der größte Teil dieser Stoffe besteht aus

Glukose und Glukosemetaboliten (40). Daraus folgt, daß nur ein geringer Teil der abgebauten Galaktose vollständig aus dem Blut eliminiert wird und ein großer Prozentsatz als Metaboliten in ihm kreist.

Kombiniert man den Galaktoseblutspiegelverlauf, der chemisch ermittelt worden ist, mit dem Kurvenverlauf nach Belastung mit C^{14} -Galaktose, so scheint es möglich zu sein, eine differenziertere Aussage über den Galaktosestoffwechsel zu machen. Nach Abschluß der Verteilung, also nach ca. 10 Minuten, erscheinen neben der reinen Galaktose die bereits erwähnten Galaktosemetaboliten im Blut. Wenn man zur Veranschaulichung einer eingehenderen Bilanzuntersuchung willkürlich die Blutspiegelkonzentrationen nach Erreichen des Verteilungsgewichtes bei beiden Methoden gleich 100 % setzt, so folgt nach Abbildung 9, daß innerhalb 6,9 Minuten, der Halbwertszeit bei Belastung mit unmarkierter Galaktose, 50 % der Galaktose, aber nur 6 % des C^{14} aus dem Blut verschwinden. Die Differenz zwischen diesen beiden Werten ist verursacht durch die im Blut kreisenden Abbauprodukte der Galaktose.

Um aber eine genauere Bilanzangabe machen zu können, müssen noch als weitere Faktoren berücksichtigt werden die Abatmung und die Ausscheidung von C^{14} über die Niere. Ein gewisser Prozentsatz der abgebauten Galaktose wird im Organismus gespeichert, vorwiegend als Glykogen (39).

Bilanzuntersuchungen der oben angeführten Art setzen also eine Bestimmung sowohl markierter als auch unmarkierter Galaktose nach entsprechender Belastung an demselben Patienten voraus. Derartige Simultanbestimmungen haben wir bei unseren ersten orientierenden Untersuchungen nicht durchgeführt.

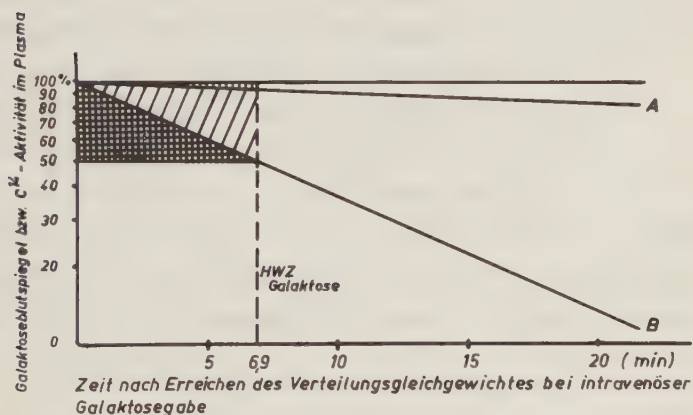


Abbildung 9 :

Verläufe der C^{14} -Aktivität im Plasma und des Blutgalaktosespiegels bei intravenöser Galaktosegabe nach Einstellung des Verteilungsgleichgewichtes (die zu diesem Zeitpunkt erreichten Werte sind willkürlich gleich 100 % gesetzt)
 Kurve A: Abnahme der C^{14} -Aktivität im Plasma (Mittelwertskurve von Versuchsperson 3 und 4, mittlere HWZ = 63 Minuten).
 Kurve B: Abnahme des Blutgalaktosespiegels in einem Kollektiv lebergesunder Personen (siehe Abb. 4; HWZ = 6,9 Minuten)

Zu Abb. 9 t

Das mit  bezeichnete Feld zeigt die Abnahme der Galaktosekonzentration im Blut nach Belastung mit unmarkierter Galaktose.

Das mit  bezeichnete Feld veranschaulicht die Zunahme der Galaktosemetaboliten im Blut.

Das mit  bezeichnete Feld entspricht dem Bilanzrest nach Belastung mit radioaktiver Galaktose, der sich zusammensetzt aus abgebautem und ausgeschiedenem sowie gespeichertem C^{14} .

VII. Zusammenfassung

Jeweils 14 lebergesunde und leberkranke Versuchspersonen wurden mit 0,125 g Galaktose/kg Körpergewicht intravenös belastet. 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten nach Injektionsende wurde die Galaktosekonzentration im Blut nach der Methode von SØNDERGAARD bestimmt. Bei den leberkranken Versuchspersonen lagen zu allen Abnahmezeiten die Galaktosekonzentrationen höher als bei den lebergesunden. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant.

Wir faßten die gesunden und die kranken Versuchspersonen zu je einem Kollektiv zusammen. Da in beiden Gruppen der Abfall der Blutgalaktose im halblogarithmischen Raster einen streng exponentiellen Verlauf zeigte, konnten wir weitere Aussagen über die Eliminationskonstante k_2 , das Verteilungsvolumen Δ' und die totale Clearance Cl_{tot} machen. Im einzelnen ergaben sich folgende Werte:

	k_2	Δ'	Cl_{tot}
Kollektiv der Lebergesunden :	0,100/min	0,209 ml/g	20,9 ml/min/kg
Kollektiv der Leberkranken :	0,062/min	0,202 ml/g	12,5 ml/min/kg

Im Gegensatz zum oralen Galaktosetoleranztest ließ die intravenöse Belastung keine sichere Aussage über den Funktionszustand der Leber zu. Der Vergleich zweier Kollektive ließ jedoch einen Unterschied in der Kinetik des Galaktosestoffwechsels bei Lebergesunden und Leberkranken erkennen.

Der Verlauf der Galaktosekonzentration im Blut nach Belastung mit unmarkierter Galaktose wurde mit der Abnahme der C^{14} -Aktivität im Plasma nach Belastung mit radioaktiv markierter C^{14} -Galaktose verglichen. Es zeigte sich, daß die C^{14} -Aktivität wesentlich langsamer abnahm als die Galaktosekonzentration. Dies war bedingt durch die im Blut befindlichen Abbauprodukte der Galaktose, die bei der Bestimmung des radioaktiven Kohlenstoffs ebenfalls mit erfaßt wurden.

Literaturnachweis

- (1) BOCKUS : "Gastroenterology", Kap. 41 ; Philadelphia 1944
- (2) FISCHER, WEINLAND : "Stoffwechsel der Galaktose und ihrer Derivate", Georg Thieme-Verlag (1965), S.83
- (3) BOLLMAN, MANN, POWER : "The Utilization of Galactose Following Complete Removal of the Liver"
Amer. J. Physiol. (1935), 111 S. 483
- (4) WICK, DRURY : "Action of Insulin on Volume of Distribution of Galactose in the Body"
Amer. J. Physiol. (1953), 173, S. 229
- (5) LANDAU, HASTINGS, ZOTTU : "Studies on Carbohydrate Metabolism in Rat Liver Slices - Metabolic Alterations Associated with Dietary Variation"
J. biol. Chemistry (1958), 233, S. 1257
- (6) WALDSTEIN et al. : "Demonstration of Hepatic Maximum Removal Capacity for Galactose in Humans"
J. Lab. & Clin. Med. (1960), 55, S. 462
- (7) LOEBEL : "Beiträge zur Atmung und Glykolyse tierischer Gewebe"
Biochem. Zeitschrift (1925), 161, S. 219
- (8) CARNEY, LAWRENCE, RICKETTS : "Carbohydrate substrates for Skin Cells"
Biochem. J. (1962), 83, S. 533
- (9) WILSON, VINCENT : "Absorption of Sugars in Vitro by the Intestine of the Golden Hamster"
J. biol. Chemistry (1955), 216, S. 851

- (10) FISHER, LINDSAY : "The Action of Insuline on the Penetration of Sugars into the Perfused Heart"
Journal of Physiology (1956), 131, S. 526
- (11) NAKADA, WICK : "Galactose Metabolism by the Isolated Rat Diaphragm"
Amer. J. Physiol. (1956), 185, S. 23
- (12) GRANT : "Metabolism of Galactose - The Synthesis of Lactose by Slices of active Mammary Gland in Vitro"
Biochem. J. (1935), 29, S. 1905
- (13) PESCH, TOPPER : "Effects of Steriods upon Galactose Oxidation in Vitro"
Biochim. biophysica Acta (1958), 30, S. 206
- (14) CHOWDHURY, SADHU : "Rates of Oxidation of Galactose and Glucose in Erythrocytes and Liver after Lactose Feeding"
Biochem. J. (1959), 71, S. 624
- (15) STJERNHOLM, NOBLE : "Glucose and Galactose Metabolism in Rabbit Polymorphonuclear Leucocytes"
Federation Proceedings (1960), 19, S. 82
- (16) LEVENE, MEYER : "On the Action of Leucocytes on some Hexoses and Pentoses"
J. biol. Chemistry (1913), 14, S. 149
- (17) REDENZ : "Über den Spaltungsstoffwechsel der Säugetier-spermatozoen im Zusammenhang mit der Beweglichkeit"
Biochem. Zeitschrift (1933), 257, S. 234
- (18) LELOIR : "The Enzymatic Transformation of Uridine Diphosphate Glucose into a Galactose Derivative"
Arch. Biochem. Biophysics (1951), 33, S. 186

- (19) KOSTERLITZ : "The Presence of a Galactose-Phosphate in the Liver of Rabbits Assimilating Galactose"
Biochem. J. (1937), 31, S. 2217

- (20) HARDING, GRANT, GLAISTER : "The Metabolism of Galactose - The Behaviour of the Rat towards moderate Amounts of Galactose"
Biochem. J. (1934), 28, S. 257

- (21) STENSTAM : "Peroral and intravenous Galactose Tests"
Acta med. scand. (1946), Suppl. 177

- (22) GAMMELTOFT, KJERULF-JENSEN : "The Mechanism of Renal Excretion of Fructose and Galactose in Rabbit, Cat, Dog and Man"
Acta phys. scand. (1943), 6, S. 368

- (23) BAUER : "Über die Assimilation von Galaktose und Milchsucker beim Gesunden und Kranken"
Wiener med. Wschr. (1906), 56, S. 20
BAUER : "Weitere Untersuchungen über alimentäre Galaktosurie"
Wiener med. Wschr. (1906), 56, S. 2538

- (24) LUDWIG : "Zur Technik und Bewertung der Galaktoseprobe"
Zeitschr. f. Klin. Med. (1942), 141, Bd., 6. Heft, S. 758

- (25) von UREXKÜLL : "Über den diagnostischen Wert der Blutzuckerkurve nach peroraler Galaktosebelastung"
Dtsch. med. Wschr. (1939), 11, S. 415

- (26) POLLACK : "Beitrag zur Leberfunktionsprüfung mittels intravenöser Galaktoselösung"
Wiener Arch. f. Innere Medizin (1932), 22, S. 317

- (27) JANKELSON, LERNER : " Intravenous Galactose Liver Function Test"
American J. of Digestive Diseases and Nutrition (1934),
1, S. 310
- (28) von UEXKÜLL, WAGNER : "Der Galaktosämietest als Leberfunktionsprobe"
Münchener Med. Wschr. (1963), 33, S. 1593
- (29) HUYKE, KRUGHØFFER : "Effects of Insulin and Muscular Exercise upon the Uptake of Hexoses by Muscle Cells"
Acta phys. scand. (1955), 34, S. 232
- (30) GOLDSTEIN, MULLICK, HUDDLESTON, LEVINE : "Action of Muscular Work on Transfer of Sugars across Cell Barriers : Comparison with Action of Insulin"
Amer. J. Physiol. (1953), 173, S. 212
- (31) SPØNDERGAARD : "Micro-Method for Determination of Blood Galactose by Means of Oxidase (Notatin) and Anthrone"
Scandinav. J. Clin. & Lab. Investigation (1958), 10, S. 203
- (32) DOST : "Über ein einfaches statistisches Dosis-Umsatz-Gesetz"
Klin. Wschr. (1958), 36, S. 655
- (33) RIND, GLADTKE, DOST : "Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel des Kindes ohne Anwendung radioaktiver Isotope"
Dtsch. med. Wschr. (1965), 25, S. 1124
- (34) DOST, GLADTKE : " Darstellung des metabolischen Begriffs "Transfer" am Beispiel einer analogen Einführung von p-Aminohippursäure (PAH) in das Blut des Menschen"
Klin. Wschr. (1964), 16, S. 784

- (35) MÜLLER : "Zur Kinetik der Elimination aus dem Blut"
Acta biol. germ. Bd. 10 (1963), S. 10

- (36) BÄSSLER, TOUSSAINT, STEIN : "Xylit-Verwertung bei Frühgeborenen, Säuglingen, Kindern und Erwachsenen - Kinetik der Elimination aus dem Blut"
Klin. Wschr. (1966), 4, S. 212

- (37) TYGSTRUP : "Determination of Hepatic Galactose Elimination after a Single Intravenous Injection in Man"
Acta physiol. scand. (1963), 58, S. 162

- (38) HAWORTH, FORD : "Variation of the oral Galactose Tolerance Test with the Age"
The Journal of Pediatrics (1963), Vol. 63, Nr. 2, S.276

- (39) von UEXKÜLL : "Blutzuckerkurve und Glykogenbildung in der Leber nach intravenösen Galaktosegaben"
Zeitschr. f. Klin. Med. (1942), 140. Bd., 2. Heft, S. 261

- (40) SEGAL, BLAIR : "Some Observations on the Metabolism of D-Galactose in normal Man"
J. Clin. Invest. (1961), 40, S. 2016

Lebenslauf

Am 19. Januar 1942 wurde ich, Rolf Böhmer, in Witten/Ruhr als Sohn des kaufmännischen Angestellten Wilhelm Böhmer und seiner Ehefrau Ilse geb. Koch geboren.

Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule, ab Frühjahr 1952 war ich Schüler des Städtischen Gymnasiums in Witten. Dort bestand ich am 31.3.1961 die Reifeprüfung der mathematisch - naturwissenschaftlichen Abteilung.

Im Sommersemester 1961 begann ich mein Medizinstudium an der Philipps - Universität Marburg. Im April 1962 legte ich die naturwissenschaftliche und im Oktober 1963 die ärztliche Vorprüfung in Marburg ab.

Nach dem ersten klinischen Semester verließ ich Marburg und setzte mein Studium mit Beginn des Sommersemesters 1964 an der Justus Liebig - Universität in Gießen fort. Am 7. Februar 1967 bestand ich hier das medizinische Staatsexamen mit der Note "Sehr gut".

Einleitung

Im Jahre 1900 wurde das erste Mal in der Geschichte der Menschheit ein Foto von einem Menschen gemacht. Das Foto wurde von einem Mann gemacht, der in der Geschichte der Menschheit ein Foto von einem Menschen gemacht hat.

Das Foto wurde von einem Mann gemacht, der in der Geschichte der Menschheit ein Foto von einem Menschen gemacht hat. Das Foto wurde von einem Mann gemacht, der in der Geschichte der Menschheit ein Foto von einem Menschen gemacht hat.

Das Foto wurde von einem Mann gemacht, der in der Geschichte der Menschheit ein Foto von einem Menschen gemacht hat. Das Foto wurde von einem Mann gemacht, der in der Geschichte der Menschheit ein Foto von einem Menschen gemacht hat.

Das Foto wurde von einem Mann gemacht, der in der Geschichte der Menschheit ein Foto von einem Menschen gemacht hat. Das Foto wurde von einem Mann gemacht, der in der Geschichte der Menschheit ein Foto von einem Menschen gemacht hat.

FOTO-DRUCK

H. Gahmig · Graph. Anstalt · 63 Gießen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546

FOTO-DRUCK

H. Gahmig · Graph. Anstalt · 63 Gießen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546